

FIÈVRE AIGÜE CHEZ UN MALADE IMMUNODÉPRIMÉ

Dr Claire Aguilar¹, Pr Olivier Lortholary^{1,2}, Dr Fanny Lanternier^{1,2,3}

1. Université Paris-Descartes, hôpital Necker-Enfants malades, service des maladies infectieuses et tropicales, centre d'inféctiologie Necker-Pasteur, Paris, France

2. Institut Pasteur, unité de mycologie moléculaire, centre national de référence mycologie et antifongiques ; CNRS URA3012, Paris, France

3. Unité de génétique humaine des maladies infectieuses, Inserm U980, faculté Necker, Paris, France
fanny.lanternier@nck.aphp.fr

OBJECTIFS

IDENTIFIER les situations d'urgence
et **PLANIFIER** leur prise en charge.

Les situations au cours desquelles un médecin peut être amené à prendre en charge un malade immunodéprimé sont nombreuses : suivi d'un patient en cours de chimiothérapie ou de traitement immunosuppresseur, d'un patient atteint d'un déficit immunitaire primitif ou d'un déficit immunitaire secondaire (par exemple infection par le VIH), mais aussi diagnostic d'une pathologie infectieuse révélant un déficit immunitaire méconnu jusqu'alors, et notamment aujourd'hui en France, une infection par le VIH à un stade évolué.

Les complications infectieuses représentent une cause importante de morbidité et de mortalité au cours des déficits immunitaires, et nécessitent une prise en charge rapide et adaptée, conditionnant le pronostic.

Il est donc important de connaître les principales complications infectieuses survenant chez ces patients en fonction du type d'immunodépression. Le **tableau 1** résume les différentes situations d'immunodépression, leurs circonstances de survenue, et les principales complications infectieuses qui y sont associées.

Neutropénie

Évaluation initiale

Il est important de savoir quelles sont la profondeur et la durée de la neutropénie.

Au cours des neutropénies de courte durée, les complications infectieuses sont essentiellement bactériennes, notamment à

bactéries extracellulaires. Au cours des neutropénies prolongées (au moins 10 jours), y est associé un risque d'infection fongique, ainsi que d'émergence de bactéries résistantes (car sélectionnées par les antibiothérapies à large spectre précédemment utilisées).

Les toxicités associées des chimiothérapies sont également importantes à connaître, car elles peuvent favoriser certaines complications infectieuses. Ainsi, les chimiothérapies avec une toxicité muqueuse importante (cytosine-arabine à fortes doses par exemple) exposent-elles à des septicémies à *Streptococcus sp* du fait de l'intensité de la mucite, ou encore à des septicémies à bactéries à Gram négatif à point de départ digestif.

Le risque infectieux généré par un traitement immunosuppresseur antérieur de l'hémapathie (analogues de purines entraînant une immunodépression cellulaire prolongée) est également à considérer.

La présence de matériel étranger et son type (cathéter veineux central ou chambre implantable) a lui aussi un impact majeur sur le type d'infection rencontrée.

L'examen clinique du patient neutropénique doit être particulièrement rigoureux, la première étape étant l'identification rapide d'éventuels signes de gravité (hypotension, marbrures, oligurie, tachycardie). La recherche d'un foyer infectieux clinique doit tenir compte du fait que l'absence de polynucléaires neutrophiles peut rendre la symptomatologie clinique « fruste » (ex. : cellulites périnéales, pyélonéphrite), avec des évolutions parfois explosives en sortie de neutropénie (ex. : pneumopathie). Il faut être particulièrement vigilant à l'examen pulmonaire, ORL (mucite), cutané (comprenant les cathéters) et des régions périnéales (particulière gravité des cellulites périnéales en sortie d'aplasie).

Les examens complémentaires réalisés en urgence ont pour but d'identifier le foyer clinique éventuel et d'obtenir une documentation microbiologique (30 % des cas) ; mais ils ne doivent en aucun cas retarder l'antibiothérapie initiale. En pratique, les hémocultures doivent être réalisées très rapidement, puis les antibio-

tiques mis en route. Si le patient est porteur d'un cathéter, il faut réaliser des hémocultures sur le cathéter (1) et en périphérie (3), une bactériémie avec un délai différentiel de pousse supérieur à 2 heures étant un argument pour une infection de cathéter. L'examen cytot bactériologique des urines (l'absence de leucocytes dans ce contexte n'élimine pas une infection urinaire) et la radiographie thoracique doivent être réalisés même en l'absence de signe clinique, qui peut manquer en situation de neutropénie. La recherche de l'antigène galactomannane sérique pour faire le diagnostic d'une aspergillose invasive doit être systématique-

ment réalisée et répétée deux fois par semaine en cas de neutropénie prolongée (≥ 10 j) fébrile. Les autres examens sont réalisés en fonction de la présentation clinique.

Dans le cas d'une fièvre persistante chez un patient sous antibiothérapie à large spectre, le scanner thoracique coupes fines peut mettre en évidence des images évocatrices d'infection fongique (nodules périphériques avec ou sans excavation ou signe du halo, zone d'atténuation en périphérie des nodules), guidant alors les prélèvements microbiologiques et la recherche du galactomannane dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire.

TABLÉAU 1 Principaux types de déficits immunitaires, circonstances de survenue et principaux pathogènes associés à leurs complications infectieuses

Type d'immunodépression	Circonstances de survenue	Complications infectieuses
Neutropénie	■ chimiothérapie ■ neutropénie immuno-allergique	Neutropénie courte : infections bactériennes ■ bacilles Gram – : entérobactéries, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ■ cocci Gram + : <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus spp.</i> Neutropénie prolongée : idem et infections fongiques ■ candidose systémique ■ aspergillose et autres champignons filamenteux
Immunodépression cellulaire	■ VIH ■ traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, cyclosporine, etc.)	Bactéries intracellulaires ■ mycobactéries (tuberculose et mycobactéries atypiques) Virus ■ cytomégalovirus Infections fongiques ■ pneumocystose ■ cryptococcose ■ mycoses endémiques Infections parasitaires ■ toxoplasmose (réactivation)
Hypogammaglobulinémie	■ hémopathies lymphoïdes ■ déficits immunitaires humoraux (déficit immunitaire commun variable, Bruton...)	Bactéries encapsulées ■ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ■ <i>Haemophilus influenzae</i> ■ <i>Neisseria meningitidis</i> Parasites ■ Giardia
Asplénie	■ asplénie congénitale ■ splénectomie (post-traumatique, thérapeutique au cours de cytopénies auto-immunes...) ■ asplénie fonctionnelle (maladie de surcharge, drépanocytose)	Bactéries encapsulées ■ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ■ <i>Haemophilus influenzae</i> ■ <i>Neisseria meningitidis</i>

Fièvre aiguë chez un malade immunodéprimé

POINTS FORTS À RETENIR

🔴 Toute fièvre ($\geq 38,3^\circ\text{C}$ une fois ou $\geq 38^\circ\text{C}$ à deux reprises) chez un sujet neutropénique (neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$) est une urgence thérapeutique nécessitant une antibiothérapie comprenant en première ligne une bêta-lactamine à large spectre efficace sur le *Pseudomonas aeruginosa*.

🔴 L'étiologie d'une fièvre chez un patient présentant une immunodépression cellulaire dépend de la profondeur du déficit, en particulier de la lymphopénie T CD4 et du point d'appel clinique. Les diagnostics étiologiques et les traitements doivent être orientés en fonction de ces 2 éléments. Pour exemples : une pneumopathie interstitielle chez un patient ayant $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ fait évoquer une pneumocystose, des abcès cérébraux chez un patient ayant $\text{CD4} < 100/\text{mm}^3$ font évoquer une toxoplasmose cérébrale.

🔴 Une fièvre survenant chez un patient asplénique doit faire démarrer en urgence une antibiothérapie active sur les germes encapsulés.

🔴 L'éducation des patients immunodéprimés et de leur entourage est essentielle afin qu'ils sachent consulter précocement en cas d'apparition de signes infectieux.

Prise en charge

La particulière gravité des infections survenant dans un contexte de neutropénie justifie une prise en charge précoce et adaptée. La première préoccupation est d'être actif sur les bactéries à Gram négatif et les streptocoques, du fait de leur pathogénicité, d'autant plus importante en l'absence de la défense de première ligne que sont les polynucléaires neutrophiles.

L'antibiothérapie initiale doit donc comporter une bêta-lactamine à large spectre avec une activité anti-*Pseudomonas*. Cette antibiothérapie doit être adaptée aux antécédents infectieux du patient, aux éventuelles antibiothérapies reçues antérieurement, à la colonisation par une bactérie multirésistante et à la présence d'un foyer clinique pouvant faire suspecter un pathogène particulier.

En cas de signe de sepsis sévère ou d'antécédent d'infection à une bactérie résistante, l'ajout d'un aminoside, et notamment l'amikacine, est recommandé pour augmenter la bactéricidie.

S'il existe un point d'appel en faveur d'une infection de cathéter, ou d'une infection cutanée, ou un sepsis sévère, on peut y adjoindre en première ligne une antibiothérapie par un glycopeptide.

Le **tableau 2** indique les principaux antibiotiques utilisés en cas de neutropénie fébrile et leurs posologies usuelles.

L'antibiothérapie au cours d'une fièvre chez le neutropénique est toujours une urgence, même en l'absence de signe de gravité initialement, et en l'absence de point d'appel clinique.

L'antibiothérapie de première ligne est ensuite modifiée et/ou complétée en fonction :

- de l'apparition d'un foyer infectieux clinique ;
- d'une documentation microbiologique ;
- de la persistance ou non de la fièvre, qui doit inciter à refaire des prélèvements. Il faut, en particulier au cours des neutropénies prolongées, être vigilant sur le risque d'infection fongique (pulmonaire, cérébrale et/ou sinusienne) : aspergillose mais aussi mucormycose, fusariose, ou candidémie. La persistance de la fièvre après quelques jours d'antibiothérapie à large spectre peut justifier l'administration d'un traitement antifongique « préemptif ». En cas de suspicion clinique d'infection fongique, il est important de se donner les moyens de documenter l'infection, les différents pathogènes n'ayant pas la même sensibilité aux différents antifongiques, et ceux-ci ayant des profils de tolérance différents, sans toutefois retarder le début du traitement antifongique.

Parfois, l'antibiothérapie peut s'envisager par voie orale, avec retour au domicile (il s'agit alors le plus souvent de l'association amoxicilline-acide clavulanique associée à une fluoroquinolone comme la ciprofloxacine) mais uniquement si TOUTES les conditions suivantes sont réunies :

- absence de signe de gravité ;
- absence de foyer infectieux clinique ;
- possibilité de reconsulter rapidement en cas d'aggravation ;
- possibilité d'une réévaluation par un médecin si nécessaire ;
- neutropénie de courte durée ;
- absence d'évolutivité de la pathologie sous-jacente ;
- contexte psychosocial favorable.

Déficit de l'immunité cellulaire

Le déficit immunitaire le plus fréquent est le déficit de l'immunité cellulaire induit par le VIH. La déplétion lymphocytaire T CD4 progressivement induite par le VIH expose à différents agents infectieux opportunistes, d'autant plus que le déficit immunitaire est profond (**figure**). Les traitements immunosuppresseurs aboutissent également à un déficit de l'immunité cellulaire. La majorité des infections opportunistes survient pour une numération de CD4 inférieure à $200/\text{mm}^3$ ou un pourcentage $< 15\%$. La corrélation entre le nombre de CD4 et la survenue d'infections opportunistes est moins claire chez les patients transplantés d'organe que chez les patients infectés par le VIH.

Évaluation initiale

Chez le patient infecté par le VIH, la connaissance du statut immuno-virologique, s'il est déjà suivi, est donc une aide précieuse pour la démarche diagnostique.

La survenue d'une fièvre dans ce contexte doit faire réaliser, du fait de la diversité des agents pathogènes potentiellement impliqués, des investigations ciblées.

La présentation clinique est un élément majeur, la localisation de l'infection permettant déjà une forte orientation (**tableau 3**).

Ainsi, la survenue d'une fièvre associée à une pneumopathie interstitielle doit faire évoquer en premier lieu une pneumocystose si les lymphocytes CD4 sont $< 200/\text{mm}^3$.

De même, la survenue d'une symptomatologie neurologique fébrile oriente vers plusieurs diagnostics, modulés en fonction d'autres données complémentaires, notamment fournies par les données de l'imagerie (abcès cérébraux à la jonction substance grise-substance blanche, avec un rehaussement périphérique constituant une image « en cocarde » en faveur d'une toxoplasmose par exemple), ou de l'analyse du liquide céphalo-rachidien (encore de Chine et détection de l'antigène pour le diagnostic de cryptococcose).

La présence d'adénopathies périphériques associées au tableau fébrile doit faire évoquer une infection à mycobactéries, que ce soit la tuberculose ou une mycobactérie atypique (*M. avium* notamment).

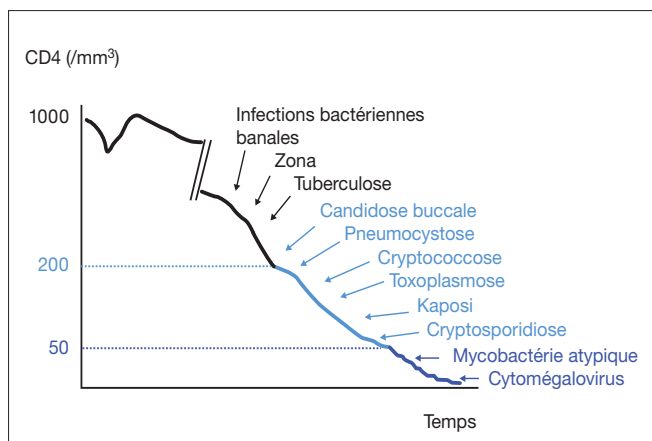


FIGURE Représentation schématique de la survenue des infections opportunistes en fonction du nombre de CD4.

Une symptomatologie digestive fébrile chez le patient ayant une immunodépression cellulaire doit faire rechercher une colite à cytomégalovirus, une salmonellose ; une diarrhée non fébrile, une micro-sporidiose ou une cryptosporidiose. En cas d'antibiothérapie récente, une colite à *Clostridium difficile* doit également être évoquée.

TABLÉAU 2

Principales antibiothérapies utilisées en cas de neutropénie fébrile en milieu hospitalier

Antibiotique	Posologie	Remarques
Bêtalactamines à large spectre avec activité antipycocyannique		
■ pipéracilline + tazobactam (Tazocilline)	■ 12 à 16 g/j	■ toxicité neurologique possible ■ utilisable en cas d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines
■ ticarcilline-acide clavulanique (Claventin)	■ 12 à 15 g/j	
■ ceftazidime (Fortum)	■ 6 g/j	
■ céfépime (Axepim)	■ 4 à 6 g/j	
■ imipénème (Tienam)	■ 1 à 4 g/j	
■ aztréonam (Azactam)	■ 2 à 6 g/j	
Signes de sepsis sévère, choc septique ou bactérie multirésistante		
■ amikacine (Amiklin)	■ 15 à 20 mg/kg/j en 1 injection	■ néphrotoxicité et ototoxicité ■ néphrotoxicité et ototoxicité
■ gentamicine (Gentalline)	■ 3 à 5 mg/kg/j en 1 injection	
Si choc septique, suspicion d'infection de cathéter ou autre signe cutané		
■ vancomycine	■ 30 mg/kg/j après dose de charge de 15 mg/kg en 2 heures	■ néphrotoxicité ; adapter doses aux résiduelles ■ à utiliser en cas d'allergie à la vancomycine ; adaptation des doses aux dosages de résiduelles
■ teicoplanine (Targocid)	■ 6 mg/kg × 2/j pendant 2 jours puis 6 mg/kg/j	

La notion de voyages, l'origine géographique sont importants à faire préciser ; certaines affections, peu symptomatiques chez l'immunocompétent, pouvant être très sévères chez l'immuno-déprimé : histoplasmosse (rencontrée en Afrique mais également en Amérique du Nord), leishmaniose viscérale (sud de la France). Il faut toujours évoquer un accès palustre au retour de zone d'endémie.

Enfin, il faut noter que la fièvre peut révéler un lymphome, dont l'incidence est plus élevée chez le patient infecté par le VIH (notamment lymphomes B à grandes cellules EBV induits ou de type Burkitt chez les immunodéprimés mais également lymphome de Hodgkin, dont l'incidence reste élevée même chez les patients bien contrôlés sur le plan immunovirologique).

La fièvre peut également s'intégrer dans le cadre d'un syndrome d'activation macrophagique, dont les manifestations propres peuvent menacer le pronostic vital (défaillance multiviscérale, atteinte neurologique, hépatique, troubles de l'hémostase). Ce syndrome peut survenir au cours de pathologies infectieuses (ex. : tuberculose, infection virale, toxoplasmose disséminée) et/ou lymphoprolifératives (lymphomes, maladie de Castleman associée à HHV8), et peut requérir un traitement spécifique en plus du traitement étiologique associé.

La reconnaissance rapide de ce syndrome, évoqué sur des données cliniques et biologiques (pancytopénie, élévation des LDH, hyponatrémie, hypofibrinogénémie, altération du bilan hépatique, augmentation de la ferritinémie) et confirmé par une histologie ou cytologie médullaire attestant de l'activation macrophagique, est donc essentielle.

Prise en charge

Les investigations doivent être rapidement ciblées pour préciser le diagnostic, en les hiérarchisant en fonction des points d'appel cliniques ; les principaux outils diagnostiques nécessaires au diagnostic des infections opportunistes sont présentés dans le **tableau 4**, ainsi que les traitements de ces infections.

En l'absence de point d'appel clinique, et en l'absence de signe de gravité (signes de sepsis sévère/choc septique), une fièvre isolée chez un patient VIH ne doit pas faire démarrer un traitement anti-infectieux « probabiliste ». En cas de foyer infectieux, un traitement probabiliste tenant compte des principales étiologies possibles doit être mis en place, en attendant le résultat des examens complémentaires.

Déficit de l'immunité humorale

L'hypogammaglobulinémie peut se rencontrer :

- au cours des déficits immunitaires primitifs, qu'ils soient purement « humoraux » (agammaglobulinémie de Bruton, déficit immunitaire commun variable), ou s'intégrant dans un déficit immunitaire combiné, avec un déficit immunitaire cellulaire associé (déficits combinés sévères, syndromes hyper-IgM, etc.) ;

TABLEAU 3 Principales pathologies en fonction du tableau clinique associé à la fièvre chez un patient ayant une immunodépression cellulaire	
Présentation clinique	Pathologie
Pneumopathie	■ pneumocystose ■ tuberculose ■ germes atypiques ■ histoplasmosse
Troubles neurologiques	■ toxoplasmose ■ cryptococcose ■ tuberculose cérébrale ■ lymphome cérébral (virus d'Epstein Barr+)
Adénopathies	■ mycobactéries ■ histoplasmosse ■ lymphome
Hépatosplénomégalie	■ mycobactéries ■ leishmaniose viscérale ■ lymphome
Troubles digestifs	■ cytomégalovirus ■ cryptosporidiose ■ microsporidiose ■ isosporose
Signes oculaires	■ cytomégalovirus ■ toxoplasmose ■ zona

- secondaires à des hémopathies lymphoïdes (leucémie lymphoïde chronique notamment, ou encore myélome multiple au cours duquel le pic monoclonal est souvent associé à la répression de synthèse des immunoglobulines polyclonales).

Évaluation initiale

L'hypogammaglobulinémie expose essentiellement au risque d'infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

Les foyers infectieux les plus fréquents sont ORL et respiratoires. Les infections peuvent être graves, sous forme de pneumopathies, de septicémies ou de méningites.

Les infections des voies respiratoires ont la particularité de pouvoir évoluer vers la constitution de dilatations des bronches, qui peuvent, elles-mêmes, être source de complications avec notamment des surinfections bronchiques, en particulier à *Pseudomonas aeruginosa*.

L'autre site d'infection fréquent au cours des déficits immunitaires humoraux est le tube digestif, avec des infections à *Campylobacter jejuni*, *Salmonella sp.* mais aussi *Giardia intestinalis*.

À noter, la particularité de l'agammaglobulinémie, au cours de laquelle il existe des infections du système nerveux central à entérovirus, avec des méningo-encéphalites particulièrement difficiles à traiter. Un tableau neurologique fébrile chez un patient hypogammaglobulinémique doit donc inciter à la réalisation d'une ponction lombaire, pour documenter une éventuelle infection bien sûr à germes encapsulés mais aussi à entérovirus.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Un syndrome fébrile chez un sujet hypogammaglobulinémique doit inciter à démarrer rapidement une antibiothérapie active sur

les germes encapsulés. Les prélèvements à visée bactériologique (hémoculture, examen cytotactériologique des crachats en cas de signes respiratoires, ponction lombaire en cas de signes neurologiques) doivent être réalisés rapidement, sans retarder la mise en place de l'antibiothérapie.

Ainsi, en cas de foyer infectieux ORL ou bronchique, on pourra commencer une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique, active sur le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* (qui possède une bêta-lactamase dans 30 % des cas, d'où l'intérêt de l'adjonction d'acide clavulanique).

En cas de pneumopathie ou de signe de gravité évoquant un sepsis sévère, l'antibiothérapie doit être administrée par voie parentérale, et comportera une céphalosporine de troisième génération.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

M. P., 55 ans, consulte son médecin traitant pour une asthénie modérée. Celui-ci prescrit un hémogramme, qui montre les résultats suivants : GB = 20 000/mm³ dont : lymphocytes 16 000/mm³ (d'aspect mature), polynucléaires neutrophiles 3 000/mm³ ; hémoglobine à 13 g/dL ; plaquettes à 300 000/mm³. Le médecin évoque une leucémie lymphoïde chronique et adresse le patient à un hématologue. Le patient ne se rend pas au rendez-vous. Deux mois plus tard, il consulte aux urgences pour une fièvre à 40 °C, d'apparition brutale, associée à une toux grasse. L'auscultation retrouve un foyer de crépitations de la base gauche. La saturation est à 96 % en air ambiant.

QUESTION N° 1

Quel diagnostic évoquez-vous ?
Quel germe suspectez-vous ?

QUESTION N° 2

Quels examens demandez-vous en première intention ?

QUESTION N° 3

Quel traitement instaurerez-vous ?

QUESTION N° 4

Selon vous, quel facteur a pu favoriser la survenue de cette complication chez ce patient ?

QUESTION N° 5

Avec un traitement adapté, la situation évolue favorablement ; néanmoins, on

découvre à cette occasion une anémie, avec une hémoglobine à 8 g/dL, un VGM à 102, des réticulocytes à 200 000/mm³, une bilirubine non conjuguée à 40 µmol/L, des LDH élevés, une haptoglobine indosable. Quel est le mécanisme de l'anémie ? Quelle en est la cause la plus probable ici et quel examen a été réalisé pour l'affirmer ?

QUESTION N° 6

Une corticothérapie à 1,5 mg/kg est instaurée pendant 1 mois, avec ensuite une décroissance très progressive. Deux mois après le début de ce traitement, le patient se sent à nouveau dyspnéique, et apparaissent une toux sèche et une fièvre à 38,5 °C. La radiographie pulmonaire est la suivante. Quelle pathologie évoquez-vous en premier lieu dans ce contexte ?

QUESTION N° 7

De quels moyens diagnostiques disposez-vous pour la mettre en évidence ?

QUESTION N° 8

Quel en est le traitement ?

QUESTION N° 9

Finalement, quelques mois plus tard, après plusieurs traitements inefficaces, une splénectomie est réalisée, et efficace. Quelles sont les recommandations que vous faites au patient pour l'avenir quant au risque infectieux ?



Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur www.larevuedupraticien.fr onglet ECN

OK

En cas de signes neurologiques évocateurs d'une méningite, la ponction lombaire doit être réalisée rapidement, et dans l'attente des résultats l'antibiothérapie comporte au minimum une céphalosporine de troisième génération à doses méningées, active sur le méningocoque, le pneumocoque et *Hæmophilus influenzae*.

La survenue d'un événement infectieux grave et/ou d'infections répétées chez les patients hypogammaglobulinémiques doit inciter à revoir les mesures prophylactiques éventuelles (indication à la substitution en immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ou sous-cutanée en cas d'infection sévère, augmentation de la dose d'immunoglobulines en cas d'infection sévère survenant malgré la substitution ; discussion d'une antibio-prophylaxie associée en cas d'infections récidivantes survenant malgré une substitution bien conduite).

Asplénie

Évaluation initiale

La situation d'asplénie se rencontre le plus souvent en cas de splénectomie, que celle-ci soit à visée diagnostique, thérapeutique (dans le cas de cytopénies auto-immunes par exemple) ou dans le cadre de l'urgence (traumatisme).

La situation d'asplénie expose, du fait du rôle essentiel de la rate dans le système immunitaire (via son rôle de filtre favorisant son rôle de phagocytose mais aussi par sa richesse en lymphocytes B de la zone marginale, très impliqués dans la réponse anticorps-T indépendante, très importante pour les antigènes polysaccharidiques), aux infections à germes encapsulés.

TABLÉAU 4

Outils utilisés pour le diagnostic des principales infections opportunistes au cours d'un déficit de l'immunité cellulaire, et traitements (de première intention et traitements alternatifs en cas de contre-indication à ce dernier)

Pathologie	Outils diagnostiques	Traitement 1 ^{re} intention	Alternative si contre-indications au traitement de 1 ^{re} intention
Pneumocystose	■ radiographie et scanner thoraciques : syndrome interstitiel ■ expectoration induite ■ lavage broncho-alvéolaire	■ triméthoprim (15 mg/kg/j) + sulfaméthoxazole (75 mg/kg/j) pendant 21 j (en 3-4 prises) ■ + corticothérapie si PO ₂ < 70 mmHg	■ atovaquone (si forme non sévère) ou ■ pentamidine i.v. ou ■ pentamidine aérosols
Toxoplasmose	■ TDM ou IRM cérébrale : abcès en cocarde ■ efficacité du traitement d'épreuve	■ pyriméthamine (100 mg en dose d'attaque puis 50 mg/j) + sulfadiazine (4-6 g/j) + acide folinique (25 mg/j) [4-6 semaines]	■ pyriméthamine + (clindamycine ou azithromycine ou clarithromycine ou atovaquone)
Tuberculose	■ cultures : sang, expectorations, lavage broncho-alvéolaire, LCR, moelle, ganglions...	■ isoniazide (5 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j) + éthambutol (20 mg/kg/j) + pyrazinamide (30 mg/kg/j)	■ amikacine (15 mg/kg/j) ■ streptomycine (1 g/j)
Infection à mycobactéries atypiques	■ cultures : sang, expectorations, lavage broncho-alvéolaire, LCR, moelle, ganglions... ■ examen direct des selles	■ clarithromycine (1 g/j) + éthambutol (20 mg/kg/j) ± rifabutine (300 mg/j)	■ amikacine (15 mg/kg/j) ■ ciprofloxacine (750 mg x 2/j) ■ azithromycine (600 mg/j)
Cryptococcose	■ Ag cryptocoque, ■ Encre de Chine, ■ culture (LCR, sang, urine/LBA, peau)	■ amphotéricine B (1 mg/kg/j) + flucytosine (100 mg/kg/j) 2 semaines puis fluconazole si cultures négatives	■ fluconazole ou itraconazole ■ ambisome si insuffisance rénale
Maladie à cytomégalovirus	■ PCR CMV (sang) ■ Fond d'œil ■ effet cytopathogène et inclusions sur biopsies, ± PCR tissus	■ ganciclovir (10 mg/kg/j) ou foscarnet (90 mg/kg x 2/j) pendant 21 j en IV	■ cidofovir (5 mg/kg/sem)

La plupart des infections postsplénectomie sont dues au pneumocoque, plus rarement au méningocoque ou à *Hæmophilus influenzae*. Ces infections ont la particularité de pouvoir évoluer très rapidement vers un choc septique (OPSI pour *overwhelming post splenectomy infection*), même en l'absence de foyer infectieux clinique, la fièvre pouvant être la seule manifestation initiale.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Toute fièvre chez un malade splénectomisé, y compris en l'absence d'autre point d'appel clinique, doit faire démarrer en urgence une antibiothérapie active sur le pneumocoque. Une céphalosporine de troisième génération, offrant l'avantage d'une administration parentérale permettant une activité rapide, est le traitement initial de choix.

Les mesures prophylactiques (vaccinations – idéalement avant splénectomie lorsque celle-ci est programmée, et/ou antibiothérapie probabiliste par oracilline), si elles diminuent de façon notable le risque infectieux, ne l'annulent pas et ne doivent donc pas faire modifier l'attitude à avoir en cas de fièvre.

Conclusion

La prise en charge d'un malade immunodéprimé impose de connaître les agents pathogènes vis-à-vis desquels il existe une susceptibilité accrue en fonction du type de déficit immunitaire. Certaines situations imposent une prise en charge thérapeutique en urgence (ex. : toute fièvre chez le neutropénique), et des investigations complémentaires adaptées.

Certaines situations exposent simultanément à plusieurs types d'immunodépression : par exemple dans les suites d'une allo-greffe de moelle se combinent une période de neutropénie prolongée, un déficit de l'immunité cellulaire, éventuellement une hypogammaglobulinémie postgreffe, ainsi qu'une asplénie fonctionnelle pouvant être induite par la radiothérapie. La réflexion doit alors faire la synthèse de ces différents éléments.

Il est important d'informer le malade des risques particuliers liés à son déficit immunitaire, afin qu'il puisse à la fois limiter au minimum les situations à risque (ex. : éviter les travaux, les risques liés aux voyages, etc.), et également connaître la conduite à tenir en cas de survenue de la fièvre. •

C. Aguilar déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

O. Lortholary déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles (activités de conseil, conférences) pour les entreprises Astellas, Gilead Sciences, Pfizer et MSD.

F. Lanternier n'a pas fourni de déclaration de conflit d'intérêts.

**POUR
EN SAVOIR +**



Monographies

**Déficits
immunitaires**

Rev Prat 2007;
57[15]:1637-702

**Infection
par le VIH**

Rev Prat 2006;
56[9]:941-1010